

氏 名 稲若 邦文

授与した学位 博士

専攻分野の名称 学術

学位授与番号 博甲第4153号

学位授与の日付 平成22年 3月25日

学位授与の要件 自然科学研究科 バイオサイエンス専攻

(学位規則第5条第1項該当)

学位論文の題目 内分泌かく乱化学物質の毒性学的意義に関する研究

論文審査委員 教授 神崎 浩 教授 奥田 潔 教授 高橋 純夫

学位論文内容の要旨

化学物質の内分泌かく乱作用は、ヒトの健康への影響ならびに野生生物の種の存続などについて様々な懸念が取りざたされており、とりわけ繁殖性への影響は最も重要な問題である。近年では、抗アンドロゲン作用を有する化学物質を妊娠ラットに投与した際、その雄児において精子形成の低下および精子 DNA のメチル化異常が誘発され、さらにその影響が次世代以降に遺伝するとの報告がなされている。今回の研究では、種々の抗アンドロゲン作用を有する化学物質の生殖内分泌系への影響を、哺乳動物の配偶子形成、受精および初期胚発生を指標に、毒性学的にどのような意義があるのかについて、(1) 抗アンドロゲン作用を有する化学物質には精子形成に対する経世代的影響が存在するのか、(2) 抗アンドロゲン作用を有する化学物質の毒性研究において汎用されるラットの研究成果が直接ヒトや野生生物への影響評価に適用することが可能かどうか、という観点から検討を行った。

抗アンドロゲン作用を有する化学物質（ビクロゾリン、プロシミドン、フルタミド）の精子形成に対する経世代影響に関する研究では、これら化学物質の子宮内曝露を受けた雄児の精子形成および生殖能力に影響はみられなかった。また今回の試験では精巣（F1 および F2 雄児）および精巣上体由来の精子（F0 および F1 雄）における LPLase 遺伝子の DNA メチル化状態についても解析を行ったが、対照群と投与群で差は認められなかった。以上のことから、当初懸念された抗アンドロゲン作用を有する化学物質による精子形成に対する経世代影響は確認されなかった。したがって、この種の化合物のヒトあるいは野生生物に対する影響評価については、従来から行われているリスクアセスメントの考え方を早急に変更する必要はないと考えられた。

また、ラットの研究成果が直接ヒトや野生生物への影響評価に適用することが可能かどうかという研究では、まずウサギ雄胎子の外生殖器を用いた抗アンドロゲン作用の検出系を構築し、つづいてラットで抗アンドロゲン作用に起因した発生異常を引き起こすことが確認されているプロシミドンについて、ウサギを用いた評価を行った。その結果、プロシミドンはウサギ雄胎子の外生殖器の発生に対し、影響を及ぼさないことが明らかとなった。また、このラットとウサギの種間の差については、動物体内での代謝の差が関与していることが示唆された。以上のことから、得られた結果を直接ヒトや野生生物への影響評価に用いるだけでなく、感受性種と非感受性種の差を明らかにし、保護すべき対象（年齢、種、性など）がどちらにより近いのかを科学的に検証しようとする試みが、より精緻なリスクアセスメントを行う上で有用であると考えられた。

以上のことから、内分泌かく乱化学物質の毒性学的な意義とは、内分泌かく乱作用に基づく毒性を、作用機序ならびに種差を考慮した上で、適切にリスク評価に盛り込むことにあると考えられる。これは一般的な化学物質における他の毒性の扱いとなら変わるところはなく、内分泌かく乱化学物質であることを理由に特別な対応を行う必要はないことを示している。

論文審査結果の要旨

本学位論文申請者は、各種のアンドロゲンと拮抗する作用（抗アンドロゲン作用）を有する化学物質の生殖内分泌系への影響を、哺乳動物の配偶子形成、受精および初期胚発生を指標に、毒性学的にどのような意義があるのかについて、（１）抗アンドロゲン作用を有する化学物質には精子形成に対する経世代的影响が存在するのか、（２）抗アンドロゲン作用を有する化学物質の毒性研究において汎用されるラットの研究成果が直接ヒトや野生生物への影響評価に適用することが可能かどうか、という観点から検討を行った。

その結果、まず、抗アンドロゲン作用を有する化学物質による精子形成に対する経世代影響は確認されないことを実験的に明らかにし、これら化合物のヒトあるいは野生生物に対する影響評価については、従来から行われているリスクアセスメントの考え方を早急に変更する必要はないと結論づけている。

続いて、ラットで抗アンドロゲン作用に起因した発生異常を引き起こすことが確認されているプロシミドンについて、ウサギを用いた評価を行い、プロシミドンはウサギ雄胎子の外生殖器の発生に対し、影響を及ぼさないことを明らかとした。さらに、このラットとウサギの種間の差について精査し、動物体内での代謝の差が関与していることを実験的に証明した。これらの事実からより精緻なリスクアセスメントを行う上では、感受性種と非感受性種の差を明らかにし、保護すべき対象（年齢、種、性など）がどちらにより近いのかを科学的に検証しようとする試みが重要であると結論づけている。

以上、本研究は、内分泌かく乱化学物質のヒトへの影響を評価するにあたっての重要な知見を新たに提示している点で高く評価される内容を含んでおり、その内容は国際的な論文誌に三報（そのうち一報はインパクトファクター３以上）に掲載されていることも併せて考慮し、博士の学位に値するものと判定する。